

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: Kisqali (ribociclib)**

Indicazione: Kisqali, in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è indicato nelle donne con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina.

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	0
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	0
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	0
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	0
Commento: <i>Nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- come terapia iniziale a base endocrina sono autorizzati e rimborsati gli inibitori CDK 4-6 in associazione a inibitori dell'aromatasi (palbociclib + NSAI, ribociclib + NSAI). Tali combinazioni hanno avuto impatto sulla PFS rispetto alla monoterapia ormonale. Nelle donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina attualmente è disponibile everolimus + exemestane, anch'esso ha dimostrato un effetto sulla PFS, ma non sull'Overall Survival. Residua quindi un bisogno terapeutico in quanto sono tuttora necessarie opzioni con effetto clinicamente rilevante sull'OS. Per tali ragioni il bisogno terapeutico in questo setting risulta "moderato".</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	0
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per	0

	condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	0
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	0
Commento: Considerata l'analisi aggiornata dopo un follow-up mediano di 39,4 mesi, il farmaco in associazione a fulvestrant ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la PFS ottenendo una PFS mediana di 20,6 mesi VS 12,8 mesi rispetto a placebo più fulvestrant. Nel sottogruppo di pazienti che non avevano ricevuto un precedente trattamento per la malattia metastatica/avanzata, la PFS mediana è risultata di 33,6 mesi nel braccio di trattamento con ribociclib + fulvestrant ed è risultata di 19,2 mesi nel braccio di trattamento con placebo + fulvestrant (HR:0,55 (IC 95%: 0,42, 0,72)). Nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto fino a una linea di trattamento per malattia metastatica/avanzata, la PFS mediana è risultata di 14,6 mesi VS 9,1 mesi nel braccio di trattamento con ribociclib e placebo (HR:0,57 (IC 95%: 0,44, 0,74)). In termini di Overall Survival, nel braccio ribociclib + fulvestrant la mediana non è stata raggiunta rispetto ai 40,0 mesi nel braccio placebo + fulvestrant (HR 0,72 (95%CI, 0,57-0,92)). In considerazione dell'incremento statisticamente significativo sia in termini di PFS che di OS, il valore terapeutico aggiunto viene considerato importante.		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE)		
ALTA		X
MODERATA		0
BASSA		0
MOLTO BASSA		0
Commento: Monaleesa-3 è un trial randomizzato senza criteri di downgrading		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
In questa indicazione a Kisqali viene riconosciuta l'innovatività in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto importante 3) qualità delle evidenze alta.		

Domanda: Kisqali in associazione a fulvestrant rispetto a placebo in associazione a fulvestrant per le pazienti con carcinoma mammario metastatico

Setting: carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-

Bibliografia: Slamon DJ NEJM 2019

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certain	Importan
Ne degli studi	Disegno	Rischio di	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di	Imprecisio	Ulteriori	kisqali in associazione a	placebo in associazione a	Relativo (95%)	Assoluto (95%)		

Progression Free Survival (follow up: mediana 39,4 mesi; valutato con: mesi)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	283/484 (58.5%)	193/242 (79.8%)	HR 0.59 (0.49 a 0.71)	187 meno per 1.000 (da 255 meno a 119 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

Overall Survival (follow up: mediana 39,4 mesi; valutato con: mesi)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	167/484 (34.5%)	108/242 (44.6%)	HR 0.72 (0.57 a 0.92)	100 meno per 1.000 (da 160 meno a 27 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

a. Slamon DJ et al NEJM 2019

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Kisqali (ribociclib)

Indicazione: Kisqali, in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è indicato nelle donne con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina.

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: <i>Nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- in pre-/peri-menopausa esistono alternative terapeutiche in indicazione (tamoxifene, fulvestrant) che, tuttavia, hanno dimostrato benefici limitati in termini di PFS. Residua quindi un bisogno terapeutico in quanto sono tuttora necessarie opzioni con effetto clinicamente rilevante sull'OS.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto	O

	alle alternative terapeutiche disponibili.	
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: Nello studio registrativo, ribociclib in associazione a un inibitore dell'aromatasi (AI) ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la PFS ottenendo una PFS mediana di 27,5 mesi VS 13,8 mesi nel sottogruppo placebo più AI [HR: 0,569; IC del 95%: 0,436, 0,743]. In un'analisi ad interim prespecificata recentemente pubblicata, il trattamento con ribociclib ha inoltre dimostrato un incremento statisticamente significativo dell'Overall survival sia nella popolazione ITT, che nel sottogruppo di pazienti trattati con ribociclib + AI. In tale sottogruppo infatti la mediana di Overall Survival non è stata raggiunta rispetto ai 40,7 mesi del braccio di controllo (HR: 0,70, 95% CI: 0,50-0,98), con 24,6% di eventi nel braccio ribociclib rispetto 32,4% nel braccio placebo (Im SA et al, NEJM 2019). In considerazione dei risultati in termini di Overall Survival, il valore terapeutico aggiunto può essere considerato importante. Si sottolinea ad ogni modo l'aumento di tossicità (soprattutto neutropenia di grado 3-4, prolungamento dell'intervallo QT) associato al trattamento in oggetto.		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE)		
ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: Monaleesa-7 è un trial randomizzato, cui non viene applicato alcun downgrading.		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Si può attribuire il requisito di innovatività a Kisqali in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto importante 3) qualità delle evidenze alta.		

Domanda: Dovrebbe Kisqali in associazione a un inibitore dell'aromatasi rispetto a placebo in associazione a AI essere usato per le donne con carcinoma mammario metastatico HER2-/HR+ in pre-perimenopausa? **Setting:** carcinoma mammario metastatico HER2-/HR+ in pre-perimenopausa

Bibliografia: EPAR Kisqali, IM SA et al, NEJM 2019

											Certainty	Importanza
Numero degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ribociclib +AI	Placebo +AI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Progression Free Survival (follow up: mediana 19,2 mesi; valutato con: mesi)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	92/248 (37.1%)	132/247 (53.4%)	HR 0.57 (0.44 a 0.74)	181 meno per 1.000 (da 249 meno a 102 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	-----------------	-----------------------	---	--------------	---------

Overall Survival (follow up: mediana 34,6 mesi; valutato con: mesi)

1 ^b	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	61/248 (24.6%)	80/247 (32.4%)	HR 0.70 (0.50 a 0.98)	84 meno per 1.000 (da 146 meno a 5 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	--------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. Tripathy D et al, Lancet 2018

b. Im SA et al, NEJM 2019